加齡與向精神藥之藥效藥理

澁谷　健·謝明村·林文川

一、緒　　言

近年來，由於生活水準之提高，公共衞生及醫療保健之發達，而使人類之壽命延長，因而老齡人口隨著增加，然而如何確立以老年人為對象之藥物療法實為重要之課題。對於老年人所發生之症狀及疾病，應包含生理的老化及病的老化。由於老年期特有之心理的背景存在，在心身方面及神經症等方面之神經障碍，與壯年期比較，其罹病率極高[1]。所以對於老年人之精神障礙，如使用向精神藥時，由於加齡（aging） 此引起之老人性變化，即對於老年人之精神及身體引起特殊之變化，要充分了解。本文僅對於老年者，如患有精神障碍時，服用一般代表性向精神藥以後，所引起一些相關性之問題，以最近之藥理學研究所見，加以敍述。

二、加齡對於神經系統之退行變化

對於老年人，由於年齡漸增，其身體之各種生理機能亦隨著減低，尤其對於神經系，特別是中樞神經系統，因它係擔當綜合調節身體及維持生命之重要機能，由於加齡期所產生之神經系統機能衰退減低，直接或間接的會影響到全身各部分之生理機能。

由於加齡，會使神經系引起衰退變化及使神經傳導之速度減低[2]，如味覺、視力及聽力等之知覺系統機能亦會減低（圖 1 ）。又 Strehler[5] 曾提出報告，神經系統以外之其他臟器之機能，如呼吸器系統、心臟及腎臟等器官之機能，亦會隨著加齡而呈現直線遞減。

綜合前述，由於加齡而使全身各種臟器之機能均呈降低，因此藥物之藥理作用及其發現之毒性作用，對老年人之影響，應加以注意。又 Streicher[6] 提出研究報告，以老鼠做實驗，使用鎮靜催眠劑— hexobarbital 時，由於加齡，其睡眠延長作用之持續時間會引起變化（圖 2 ）。其變化之原因可能由於藥物感受性之變化，及代謝排泄之遲延等因素所造成。又由於加齡而使各種生理機能降低，進而使以維持生命機能為中心之神經系亦隨著引起退行變化。因此使用中樞神經系藥物時，應注意年齡差之問題。

三、向精神藥之作用機轉：

行動藥理學（behavioral pharmacology）包含著神經精神藥理學（neuro-psychopharmacology並於近代被廣泛研究之學科。迄今對於向精神藥之作用機轉，尤其是對精神機能或精神病之發現機轉，尚有許多作用點未被明瞭，僅有部分被了解而已，唯未能突破現狀。

最近對於許多中樞神經系藥物之作用機轉，一般推論為對於存在腦內許多 amine，尤其是因 noradrenaline（NA），dopamine（DA）等二種之catecholamine（CA） 及 serotonine（5-HT）之neurone 介入所產生的作用。

神經組織內 mocoamine（MA）之檢出法係將腦組織研勻後，以化學方法測定之，本方法係針對不能使用細胞濃度或 Synapse 濃度檢出時使用的，著者等係以化學的測定法兼用組織化學的方法檢出 MA 之含量。本研究室曾以老鼠做實驗，從事於檢討向精神藥所引起之行動變化[7][8]，及對於腦

內MA變動之關係[9,10]，進而了解向精神藥之作用機轉，其結論請參閱著者之研究報告[11]。

強力精神安定藥之 phenothiazine 系藥物，chlorpromazine 及 perphenazine 對於中樞神經之作用，係作用於 CA neurone 正中隆起及青斑核；對於 5-HT neurone 作用於中樞之縫線核領域，其作用於這些部位，均呈各別引起MA螢光之變化，因而會促進腦內 MA turnover 之變化。又 rauwalfia alkaloid,reserpine之作用機轉直接侵襲腦內MA之貯藏部位，而促進 amine 之游離，使貯藏顆粒之 reuptake 減退。但著者之觀點認爲生體內之CA可能受 rauwolfia alkaloide 之作用，而使其合成受到阻碍。因而其作用機轉，今後有待進一步研究了解之必要。對於緩和精神安定藥之 benzodiazepines 系藥物，chlordiazepoxide 及 diazepam ，當單獨投與時，對於CA螢光不會引起特別之變化，但如有CA代謝阻碍其藥物之存在下併用時，其DA，NA之含量會減少；及於正中隆起、青斑核，發現會抑制CA螢光，而使其螢光消失。由此可見 benzodiazepine 系藥物之對於中樞神經之作用，可能與腦內MA之代謝有關。又抗抑鬱劑，尤其是三環系抗抑鬱劑，imipramine 及 amitriptyline，其作一次投與及連續投與實驗時，其結果發現對於MA之影響會產生差異之現象。如作一次投與實驗時，於正中隆起及青斑核之CA螢光，與對照群作比較時，會發現甚強之螢光，但作連續投與實驗時，其CA螢光呈現有減弱之現象。

對於腦內組織濃度、細胞濃度 MA neurone 之分布狀態，以藥理學的方法，可以了解其變動之動態，以螢光組織化學的方法也可以了解其變動的情形。中村氏[12]等所提出研究報告，指出中樞神經之老化，從生化學的方法，腦之構成成分、及其化學傳達物質等可以了解，即對於腦內MA量，由於加齡而引起之變動等狀態，作了詳細之研究。今後從事於中樞神經系之老化，由生化學的病因之研究，可以了解向精神藥之作用機轉。因此精神藥理學對於MA之相關作用等之研究，爲藥理學上之重要課題。

四、老年人所使用之向精神藥

作用於中樞神經系之藥物，其療效受年齡差之影響甚大，尤其高齡者使用抑制性作用藥物時，發現有甚強烈之影響。老年人使用一般藥物時，與一般青壯年作比較，發現有很多副作用，尤其是服用向精神藥時，發現有更多種之副作用及重危性副作用：如意識障碍、錐體外路症狀、運動失調、弛緩、體溫下降、血壓下降、血液障碍、色素沉著、黃疸、運動困難（dyskinesia）、便秘、閉尿等副作用。因此高齡者使用藥物時應加以注意。另外對於一般投藥量之問題亦要加以注意，因投與量可以決定藥物之吸收、血中濃度、臟器內濃度、代謝及排泄等各種因素。總之老年人必須接受現代醫藥教育，具備有一般醫藥之常識。

老年人使用向精神藥時，應考慮其不同於一般青壯年。茲介紹代表性向精神藥之特性於下：

(1)強力精神安定藥 major tranquilizer（神經遮斷藥 neuroleptics）：

本類藥物使用之次數（頻度），與緩和精神安定藥及抗抑鬱劑比較時，其次數較少。本類係對於頑固性不眠、興奮、妄想、及幻覺等之諸精神症狀爲代表性之治療藥；尤其是對於明顯之精神疾患者，可以優先考慮使用本劑治療之。本類常被使用之藥物爲 phenothiazine 系藥物之 chlorpromazin及 levomepromazine; butyrophenone 系藥物之 haloperidol 等。使用此類藥物後，其最顯著之副作用爲最先引起錐體外路症狀、嗜眠、起立不穩等副作用。因此老年人如適用本類藥物治療時，最大之問題要考慮其副作用之產生。另外關於phenothiazine 系藥物之副作用，可以參

考Grad[13] 氏及 Fowler[14] 氏之最近研究報告。

(2)緩和精神安定藥 minor tranquilizer （抗不安藥 antianxiety drugs）：

本類藥物爲老年人由於心身症、神經症及其他精神症隨伴之疾患等，爲最常使用之藥物。尤其對於情緒所引起之不安、緊張、焦躁、抑鬱症狀、自律神經症狀及神經症等諸症狀時適用之。以前最常使用者爲 meprobamate ，今爲 chlorzepoxide, oxazepam, oxazolam 等之 benzodiazepine 系藥物最優先被使用。又 benzodiazepine 系藥物群中，以 nitrazepam, ，及 flurazepam適用於催眠鎮靜劑 barditurates 之代用品。老年人由於對 barbiturates之排泄機能減低，而呈現蓄積作用及中毒現象，因此老年人使用 barbiturates 時應加以注意。事實上，其副作用及注意事項尙有很多，如筋弛緩作用、嗜眠、及精神依存性等。

(3)抗抑鬱劑 antidepressants:

近年來，由於罹患憂鬱病患者有顯著增加之趨勢，老年期之人亦不例外，但老年人常見的爲非定型者爲多，患病時間較長，且會有常再患之傾向，完全痊癒者甚少。常被使用之抗抑鬱劑爲三環系抗抑鬱劑之 imipramine, amitriptyline 等一般代表性藥物。又如患者有併發特別性不安、焦躁等激烈症狀，及顯著之妄想等症狀時，可以與緩和精神安定藥或強力精神安定藥合併使用之。又其他常被頻用之三環系抗抑鬱劑尙有trimipramine, nortriptyline 等。本類主要之副作用爲具有 anticholine 作用；其他尙有心臟障碍、血壓調節機能減低、起立性低血壓[13]、不整脈[14]、口渴、排尿障碍等。另外也要注意，本類藥物易出現幻覺、不安、興奮等之精神症狀。

五、結　語

由於加齡而隨伴神經系之機能減低，及導致使維持生命機構之綜合調節機能亦隨之減低。因此老年人使用藥物時，對於中樞神經系統，尤其對藥物感受性之變化及代謝排泄之減慢等現象，使用向精神藥時，尤應加以注意。尤其對於向精神藥之一般藥理作用及安全性要充分了解；又如發現中毒症狀時，應如何解毒處置，亦應詳加了解。因此由實驗動物之結果，與人類有何相關；或由人類臨床使用之結果，與實驗動物又有相關性，此爲今後研究之趨勢。老年人之精神障碍，由於體質、心理、環境等外在因素，及其他有關因素所引起者爲多，故應加以治療。向精神藥之適用範圍很廣泛，不能輕意妄加以使用。故本文之目的爲呼籲使用向精神藥時特別要注意其副作用的問題。

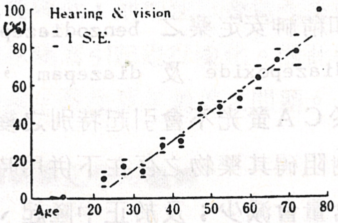

圖 1　人之聽力及視力障碍之發現率與年齡變化推移圖

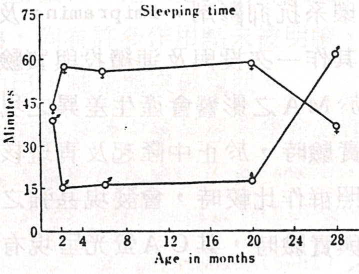

圖 2　大白鼠隨加齡對於 hexobarlital 睡眠時間之變化推移圖

編者按：*1 日本東京醫科大學藥理學教授。
*3 *2 中國醫藥學院藥理學科。